



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑩ DE 40 41 703 A 1

⑤① Int. Cl. 5:
C 07 C 309/14
C 07 C 303/32
A 01 N 41/08
// C07C 303/22

②① Aktenzeichen: P 40 41 703.4
②② Anmeldetag: 24. 12. 90
②③ Offenlegungstag: 2. 7. 92

DE 40 41 703 A 1

⑦① Anmelder:
Gottardi, Waldemar, Dr., Innsbruck, AT

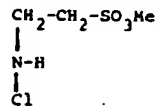
⑦④ Vertreter:
Harders, G., Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 6367 Karben

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

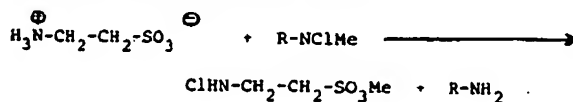
⑤④ Neue Alkalisalze des N-Chlortaurins

⑤⑦ Als neue Stoffe werden Alkalimetallsalze des N-Chlortaurins der allgemeinen Formel



zugänglich gemacht, worin Me ein Alkalimetallatom bedeutet.

Sie werden hergestellt, indem Taurin mit einem Alkalimetall-Halogenamin nach folgender Formel

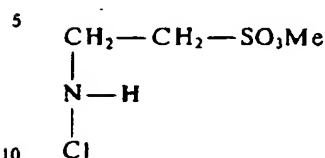


in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt wird.
Sie eignen sich als nichttoxische bakterizide Stoffe bzw. Desinfektionsmittel.

DE 40 41 703 A 1

Beschreibung

Die Vorliegende Erfindung betrifft Alkalimetallsalze des N-Chlortaurins der folgenden Formel:



sowie deren Herstellung und Verwendung.

Dem freien N-Chlortaurin wird seit einigen Jahren eine wichtige Rolle im inter- bzw. intracellulären Stoffwechsel zugeschrieben. So beschreiben Lin, Wright, Zagorski und Nakanishi in Biochim. Biophys. Acta 969 (3), S. 242-248, 1988 daß die freie Aminosäure Taurin in menschlichen Zellen vorkommt und dort möglicherweise als Puffer dient, um oxydative Schäden der Zellen zu verhindern. Es wird hierbei angenommen, daß von Myeloperoxidase gebildetes HOCl von Taurin unter Bildung von N-Chlortaurin abgefangen wird. Freies N-Chlortaurin war bisher nur in verdünnter Form in wäßrigen Lösungen bekannt und mußte unmittelbar vor dem Einsatz durch Umsetzung von Taurin mit Hypochloriten hergestellt werden. Versuche, N-Chlortaurin in Substanz zu isolieren, sind bisher gescheitert. Salze des N-Chlortaurins, insbesondere dessen Alkalisalze, sind bisher nicht beschrieben worden.

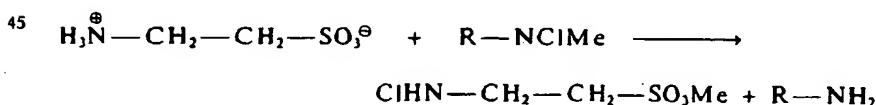
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist, ein Derivat des N-Chlortaurins in reiner, unverdünnter Form herzustellen und eine technische Anwendungsmöglichkeit für die reine Verbindung zu schaffen.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Zurverfügungstellung von Alkalimetallsalzen des N-Chlortaurins in reiner, unverdünnter Form.

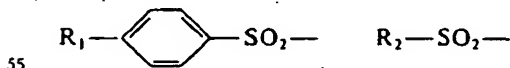
Die als isolierte und definierte Verbindungen bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Alkalisalze des N-Chlortaurins können aufgrund ihrer Eigenschaften als milde Desinfektionsmittel Verwendung finden. Vor allem die faszinierende Tatsache, daß es sich bei Chlortaurin selbst wie auch bei dessen Reaktionsprodukten um körpereigene Substanzen handelt, wodurch Bedenken hinsichtlich der Toxizität weitgehend ausgeschaltet sind, ermöglichen einen vorteilhaften Einsatz der Alkalisalze des N-Chlortaurins als Desinfektionsmittel speziell für humanmedizinische Applikationen. Die Alkalisalze des N-Chlortaurins zeigen nur schwache Wechselwirkungen mit anderen NH-Verbindungen, wodurch Zehrungsphänomene und toxische Nebenwirkungen weitgehend ausgeschaltet werden können. Beispielsweise gegenüber Staphylococcus aureus wurde eine ausgeprägte bakterizide Wirkung gefunden, die eine zu erwartende Konzentrationsabhängigkeit, daneben aber auch eine ausgeprägte pH-Abhängigkeit zeigt.

Dabei sind die Alkalisalze des N-Chlortaurins gegenüber anderen Wirkstoffen auf Chlor-Basis als ausgesprochen milde Desinfektionsmittel zu bezeichnen. Da N-Chlortaurin innerhalb des menschlichen Zellverbandes vorkommt, stellt es ein körpereigenes Oxydationsmittel dar. Bei der Umsetzung der reduzierbaren Substanzen, z. B. Sulfhydryl-Gruppen, bildet sich nur Taurin und Chlorid, also Stoffe, die im Zellverband vorkommen. Damit ist eine Toxizität auch hinsichtlich der Reaktionsprodukte in jedem Fall auszuschließen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann erfolgen, indem Taurin mit einem Alkalimetallchloramid in einem organischen Lösungsmittel nach der folgenden Reaktionsgleichung umgesetzt wird:

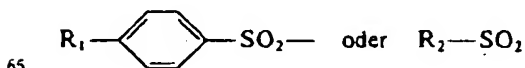


Dabei kann Me jedes mögliche Alkalimetall sein, also z. B. Lithium, Natrium, Kalium, Rubidium oder Cäsium, und R kann aus der Gruppe der folgenden Substituenten ausgewählt sein:



worin R₁ Wasserstoff oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, wie z. B. eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl-, Decylgruppe oder eine Arylgruppe, wie z. B. eine Phenyl-, Toly-, Xylyl-, Naphtyl-Gruppe ist, wobei R₂ die unter R₁ genannten Alkyl- und Arylgruppen bedeutet.

Bevorzugt werden eingesetzt: Alkalimetallchloramide der Formel R - NCIMe, in denen R die folgende Bedeutung hat:



in denen R₁ Wasserstoff oder CH₃- und R₂ eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist. Insbesondere werden wegen ihrer leichten Zugänglichkeit die folgenden Verbindungen eingesetzt:

N-Chlor-4-toluolsulfonsäureamid-Natrium oder N-Chlor-benzolsulfonsäureamid-Natrium.

Als Lösungsmittel können dabei polare organische Lösungsmittel verwendet werden, die sich gegenüber dem Reaktionsgemisch inert verhalten, und insbesondere während der Reaktion nicht oxidiert werden, beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, sowie deren Mischungen.

Die Löslichkeit der einzelnen Reaktionspartner soll sich vorzugsweise wie folgt verhalten:



Die Reaktion wird in folgender Weise durchgeführt:

Das Taurin wird in dem Lösungsmittel suspendiert, wobei es vorteilhafterweise in fein pulverisierter Form eingesetzt wird. In die Suspension wird das Alkalimetall-Halogenamin eingetragen, vorzugsweise in einem leichten Überschuß. Nach einer Reaktionszeit von einigen Stunden, beispielsweise etwa fünf Stunden, wird das entstandene Reaktionsprodukt Me-N-Chlortaurin aus der Lösung abfiltriert. Überschüssiges Alkalimetall-Halogenamin und entstandenes Alkyl- bzw. Arylsulfonamid bleiben in der Lösung.

Das Chlorierungsmittel R-NCIME wird zweckmäßigerweise in einem Überschuß von etwa 1–20% eingesetzt.

Die Ausbeute an Alkalimetallsalzen ist hoch und beträgt im allgemeinen mehr als 90%.

Beispielsweise wurde bei der Umsetzung von Natriumchloramin mit Taurin im allgemeinen eine Ausbeute von 88 bis 93% der Theorie erhalten. Bei der gleichzeitigen Übertragung von Cl und Na auf das Taurinmolekül (Substitution von zwei Wasserstoffatomen) handelt es sich um eine neue Verfahrensweise, die als Stand der Technik nicht bekannt war.

Die erstmalige Reindarstellung der Alkalimetallsalze des N-Chlortaurins stellt eine wesentliche Vereinfachung beim Umgang mit der sehr unbeständigen Verbindung N-Chlortaurin dar und eröffnet der Praxis die vielfältigsten Einsatzmöglichkeiten, insbesondere als mildes, gering toxisches, jedoch hochwirksames Desinfektionsmittel bzw. als bakterizides Mittel.

Die Verbindung $\text{ClHN}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3-\text{Na}$ hat die folgenden chemischen Eigenschaften:

Reinweißes, geruchloses kristallines Pulver, das unter Feuchtigkeitsausschluß unbegrenzt haltbar ist. Thermisch sehr stabil (zersetzt sich bei 130 bis 135°C); hervorragend in Wasser löslich (pH-Wert der wäßrigen Lösung 7–8).

Stabilität der wäßrigen Lösung: Oxydationskapazität nimmt pro Tag um ca. 0,71% ab; in Alkohol sehr stabil (siehe Fig. 3).

Die Lösungen wurden bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß aufbewahrt und die Abnahme der Oxydationskapazität über zwei Monate lang durch jodometrische Titration von aliquoten Anteilen verfolgt.

Reagiert augenblicklich mit SH-Gruppen (Cystein → Cystin).

Die bakteriziden Eigenschaften wurden überprüft mit *Staphylococcus Aureus*, wobei nicht nur eine — zu erwartende — Konzentrationsabhängigkeit, sondern auch eine ausgeprägte pH-Abhängigkeit der Bakterizidie gefunden wurde (siehe Fig. 4).

Die bakterizide Wirkung von NCT-Na wurde mit Hilfe des qualitativen Suspensionsversuches entsprechend den Richtlinien der DGHM (Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 172 (6) 1981) ermittelt.

Als Abtötungszeiten wurden die Mittelwerte jener Einwirkungszeiten genommen, bei denen nach dreitägiger Bebrütung noch ein Anwachsen der Keime bzw. bereits Sterilität zu beobachten war.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Darstellung von N-Chlortaurin-Natrium

a) Mit Chloramin T (N-Chlor-4-toluolsulfonsäureamid-Natrium).

6,0 g (21 mmol) Chloramin T (Merck p.A.) werden in eine gut gerührte Suspension von 2,5 g (20 mmol) feingepulvertem Taurin (Serva, reinst) in 50 ml absolutem Ethanol (Merck, p.A.) vorsichtig eingetragen und bei Zimmertemperatur ca. 5 h weitergerührt. Das entstandene Natriumsalz des N-Chlortaurins (überschüssiges Chloramin T sowie das Reaktionsprodukt Toluolsulfonamid bleiben in Lösung) wird abgenutscht, 2 × mit 10 ml Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,3 g farbloses, kristallines Pulver (91% d. Theorie) $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_3\text{ClSNa}$: Gef. iodometr. 19,49 ± 0,09% Cl^+ (N = 8); flammenphotom. 12,5% Na.

Ber. 19,52% Cl^+ 12,66 Na.

a IR-Spektrum: Gegenüber Taurin signifikante Änderung im Bereich der N-H Schwingungen: eine scharfe Bande bei 3275 cm^{-1} , charakteristisch für sekundäre Amine (siehe Fig. 1).

1b) Mit Chloramin B (N-Chlor-4-Benzolsulfonsäureamid-Natrium).

6 g (ca. 24 mmol) Chloramin B (Eastman Kodak, techn. Qualität) wurden in 100 ml 96%igem Ethanol gelöst, von Unlöslichem durch Filtration abgetrennt, und in das klare Filtrat 2,5 g fein gepulvertes Taurin eingetragen und 5 Stunden bei Zimmertemperatur intensiv gerührt. Die entstandene homogene Suspension wurde abgenutscht, 2 × mit 10 ml Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,8 g farbloses Kristallpulver (77% d. Theorie).

Die niedrigere Ausbeute ist auf die Verwendung des Chloramin B in technischer Qualität, also mit geringerem Gehalt, zurückzuführen.

Aufgrund der Analys und IR-Spektrum ist das so gewonnene Produkt identisch mit dem durch Umsetzung von Taurin mit Chloramin T gewonnenen.

Beispiel 2

Darstellung von N-Chlortaurin-Kalium

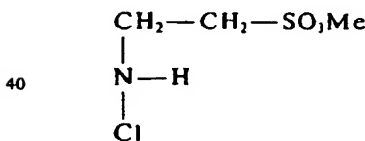
- 5 5.6 g (22 mmol) N-Chlor-4-toluolsulfonsäureamid-Kalium werden in eine gut gerührte Suspension von 2.5 g (20 mmol) feingepulvertem Taurin (Serva, reinst) in 70 ml 96%igem Ethanol (Merck, reinst) vorsichtig eingetragen und bei Zimmertemperatur ca. 3 Stunden weitergerührt. Das entstandene Kaliumsalz des N-Chlortaurins (überschüssiges N-Chlor-4-toluolsulfonsäureamid-Kalium sowie das Reaktionsprodukt Toluolsulfonamid bleiben in Lösung) wird abgenutscht, 2 x mit Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.
- 10 Ausbeute: 3.64 g reinweißes, kristallines Pulver (92% d. Theorie) $C_2H_5NO_3ClSK$ (MW 197.75):
 Gef. iodometr. $17.61 \pm 0.06\% Cl^+$ (N = 5);
 flammenfotometr. 19.7% K.
 Bes. 17.93% Cl^+ , 19.77% K.
- 15 Analyse und IR-Spektrum (nur minimale Frequenzunterschiede gegenüber N-Chlortaurin-Natrium; siehe Fig. 2) bestätigen die Identität der Verbindung.

Beispiel 3

- Herstellung des im Handel nicht erhältlichen N-Chlor-4-toluolsulfonsäureamid-Kalium.
- 20 Zu einer eisgekühlten Lösung von 58 g (0.2 mmol) Chloramin T (Merck, p.A.) in 1200 ml Wasser wurden 50 ml 4 N Schwefelsäure unter ständigem Rühren langsam (Tropftrichter) zugegeben. Die ausgefallene Säure N-Chlor-toluolsulfonamid wurde abgenutscht, sorgfältig mit Wasser gewaschen, in ca. 200 ml Wasser aufgeschlämmt und durch vorsichtige Zugabe einer Lösung von 11.2 g (0.2 mmol) KOH (Merck, p.A.) in 50 ml Wasser unter ständigem Rühren bis zum Erreichen eines pH ≈ 9 neutralisiert. Das unlösliche Nebenprodukt N-Dichlortoluolsulfonamid (ca. 2.8 g beige-weißes Pulver) wurde abgetrennt und das klare Filtrat am Rotavapor bei 40 bis 60°C im Vakuum auf 50 bis 60 ml eingeeengt, mit 50 ml Isopropanol (Merck, p.A.) versetzt und der Kristallisation überlassen (Eisbad). Das ausgefallene kristalline N-Chlor-4-toluolsulfonsäureamid-Kalium wurde abgenutscht, mit Isopropanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.
- 25 Ausbeute: 46.4 g farblose Kristalline (91.7% d. Theorie) Die jodometrische Analyse ($13.87 \pm 0.071\% Cl^+$; N=6 weist das Kaliumsalz des N-Chlortoluolsulfonamid als Halbhydrat ($C_7H_6SO_2NClK \cdot 1/2 H_2O$, MW: 252.8, ber. 14.02% Cl^+) aus.

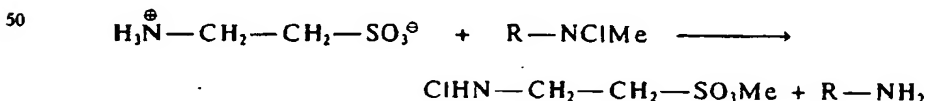
Patentansprüche

- 35 1. Alkalimetallsalze des N-Chlortaurins der allgemeinen Formel



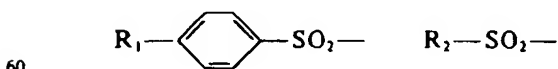
worin Me ein Alkalimetallatom bedeutet.

- 45 2. Alkalimetallsalz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Me Natrium oder Kalium ist.
 3. Verfahren zur Herstellung der Alkalimetallsalze nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Taurin mit einem Alkalimetall-Halogenamin nach folgender Formel



55 in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R einer der folgenden Substituenten ist:



worin R_1 Wasserstoff oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, wie z. B. eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl-, Decylgruppe oder eine Arylgruppe, wie z. B. eine Phenyl-, Toly-, Xylyl-, Naphthyl-Gruppe ist, wobei R_2 die unter R_1 genannten Alkyl- und Arylgruppen bedeutet.

- 65 5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß polare organische Lösungsmittel eingesetzt werden die sich gegenüber dem Reaktionsgemisch inert verhalten.
 6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein Überschuß der Verbindung $RNCIME$ eingesetzt wird.

DE 40 41 703 A1

7. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Taurin in fein pulverisierter Form eingesetzt wird.

8. Verwendung der Stoffe nach Anspruch 1 oder 2 als bakterizide Mittel bzw. Desinfektionsmittel.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

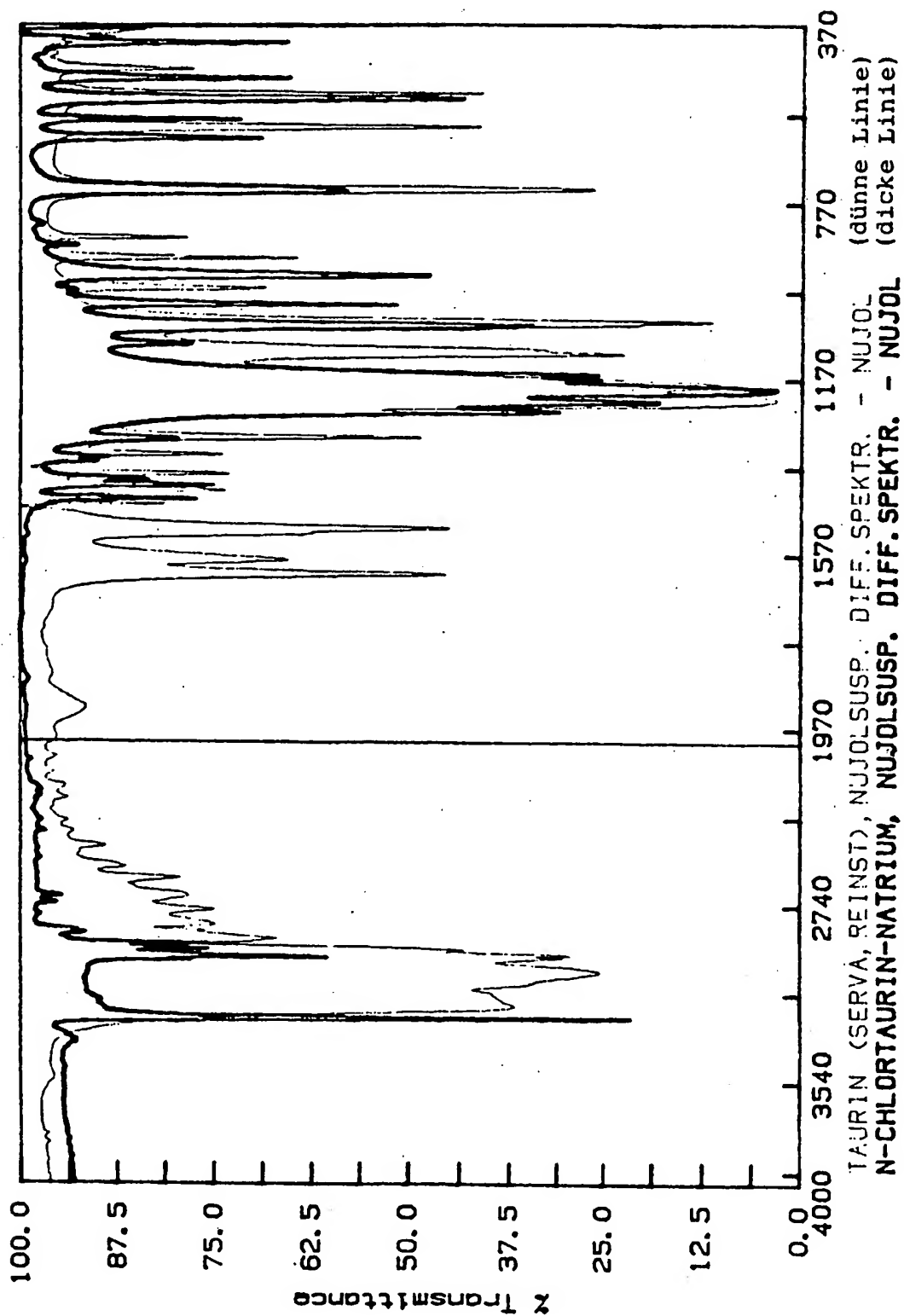
55

60

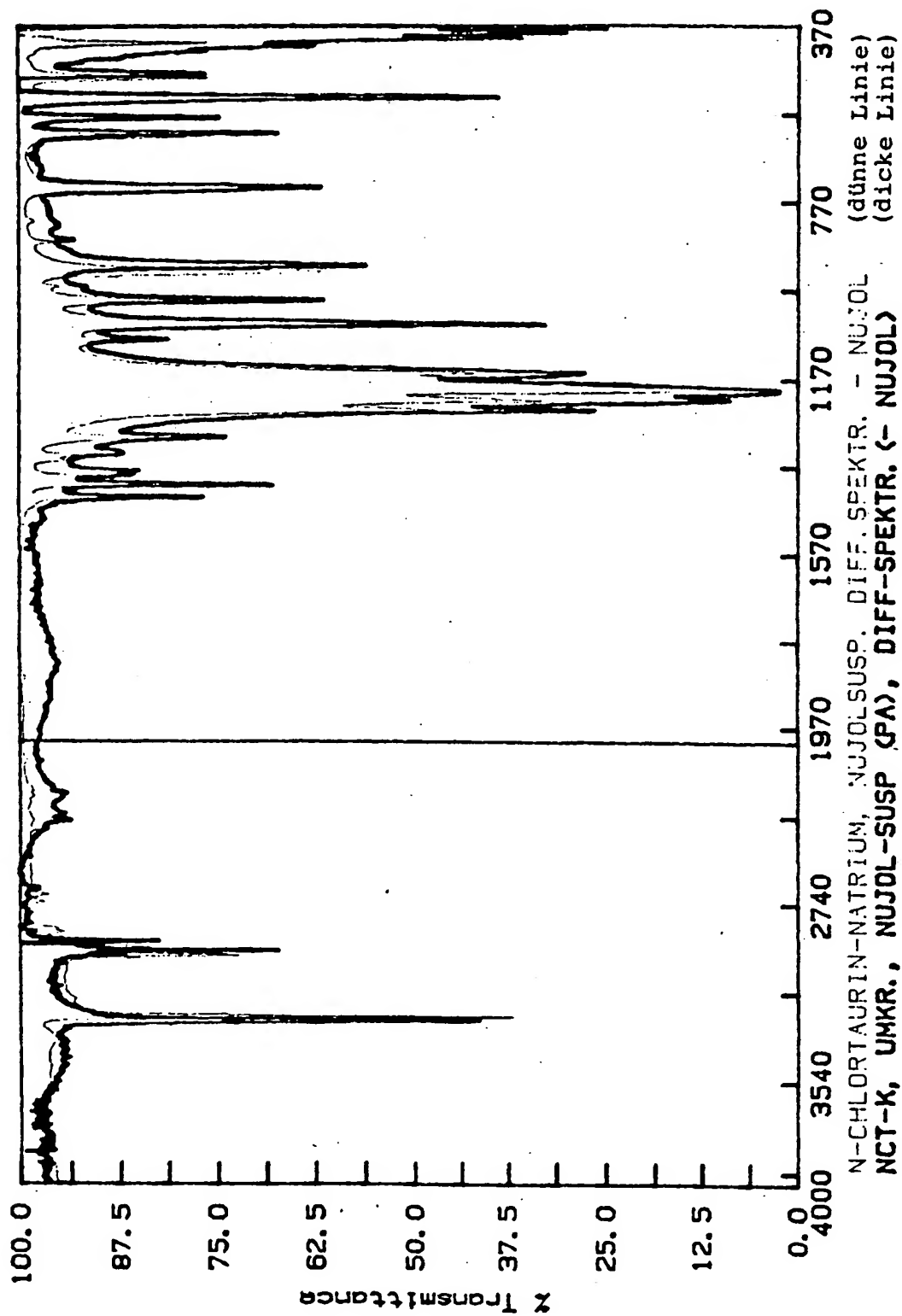
65

— Leerseite —

Figur 1

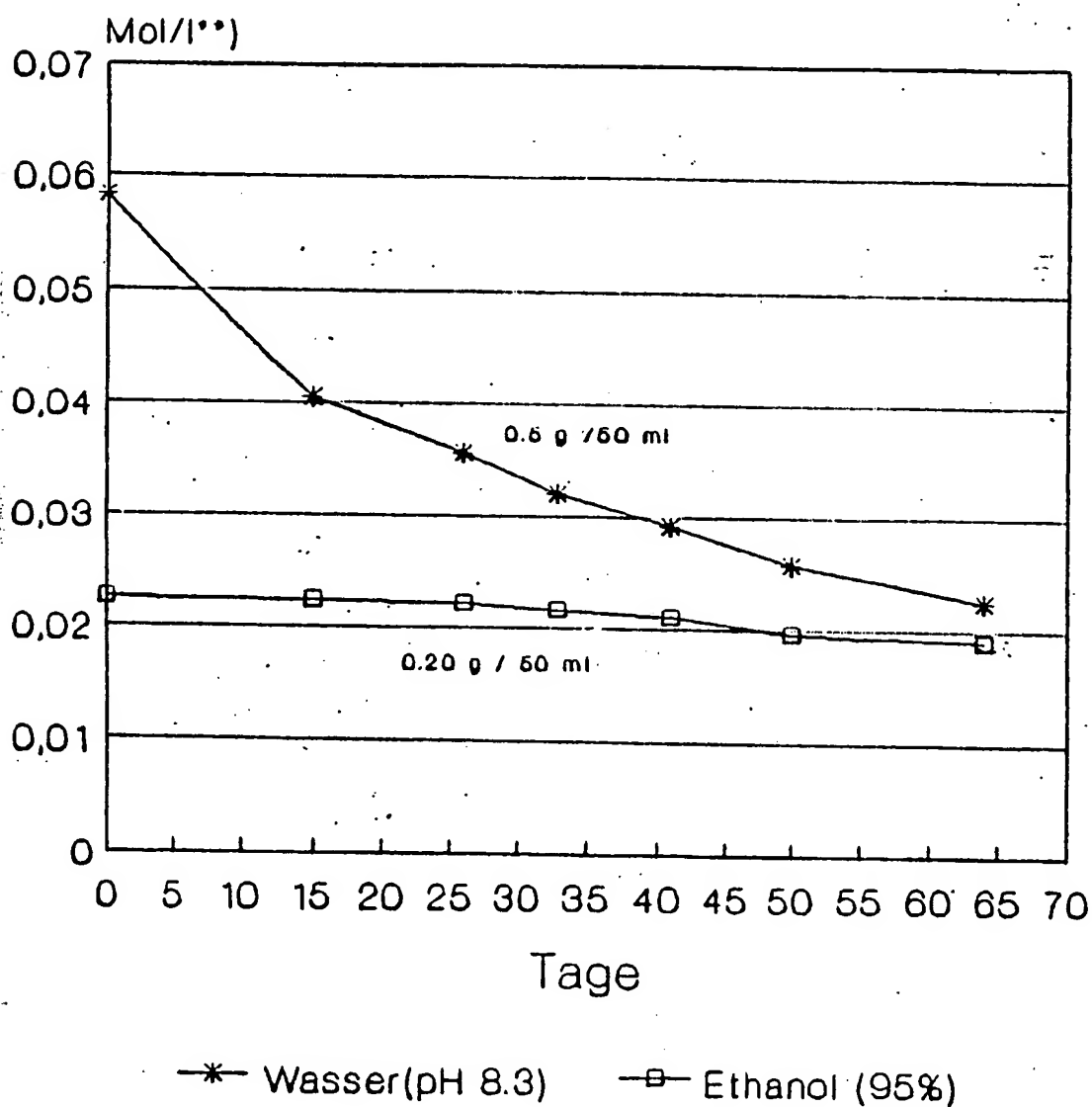


Figur 2



Figur 3

Stabilität von N-Chlortaurin-Natrium in Wasser*) und 95 % Ethanol

*) gepuffert mit 0.5% KHCO₃

**) Iodometrisch ermittelte Oxydationskapazität

Figur 4

Bakterizide Wirkung von N-Chlor- taurin-Natrium gegenüber Staphylo- coccus Aureus

